FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

N° 104

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MICHEL DENARIÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes
Ancien Préparateur de Médecine légale
Né le 17 Avril 1903 à Chambéry (Savoie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

STOMATITE ARSENICALE

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93
—
1930

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

D. 1

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MICHEL DENARIÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes
Ancien Préparateur de Médecine légale
Né le 17 Avril 1903 à Chambéry (Savoie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

STOMATITE ARSENICALE

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1930

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	BRANCA
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGES EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE. .	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.
GASTINEL. . . .	Bactériologie.
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.
HOVELACQUE. .	Anatomie.
HUTINEL.	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri). .	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LEMAITRE. . . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
LIAN.	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MONDOR.	Pathologie chirurgic.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET. .	Pathologie chirurgicale
MOURE.	Pathologie chirurgicale.
MULON.	Histologie.
OBERLING. . . .	Anatomie pathologique.
OLIVIER.	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE. .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur). . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. . .	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE.	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER . . .	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Le Docteur Joseph DENARIÉ

1869-1903

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE NANTES

ET

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur H. LE MEIGNEN,
Les Docteurs Eugène JOUON ; Emile BUREAU (*in memoriam*) ; Maurice BUREAU ; Urbain MONNIER.
(*Externat*)

GROSSE, LEROUX, COULONJOU
(*Internat provisoire*)

JAN-KERGUISTEL, DURBIN, MERINE,
Urbain MONNIER, G. FAVREUL, F. GAUDIN,
MIRALLIÉ, MOISNARD, Gustave BUREAU

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne.

A M. le Médecin-Colonel J.-F. LOUIS

Qui pendant notre séjour à l'armée du Levant (1926-1927) *fut pour nous un médecin-chef plein de bienveillance et d'indulgence.*

A M. le Professeur GOUGEROT

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique de Dermatologie
et Syphiligraphie
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Président de la Société de Prophylaxie sanitaire
et morale

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

A M. le Docteur Gustave BUREAU

Médecin des Hôpitaux
Professeur de l'Ecole de Médecine
Membre du Conseil Supérieur d'hygiène

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse, et nous guider de ses précieux enseignements.

A CEUX DE MA FAMILLE QUI M'ONT PRÉCÉDÉ
DANS LA CARRIÈRE MÉDICALE

Georges THOMAS de BOISSALY
Chirurgien des Hôpitaux de Nantes
(1748-1799)

Maurice MAHOT
(1774-1820)

Auguste MAHOT
Médecin des Hôpitaux de Nantes
(1813-1878)

Gaspard DENARIÉ
Médecin des Hospices civils de Chambéry
(1833-1888)

Maurice MAHOT
Chirurgien des Hôpitaux de Nantes
(1840-1874)

Henri MAHOT
Médecin en chef honoraire des Hôpitaux de Nantes

Amédée DENARIÉ
Chirurgien honoraire des Hospices civils de Chambéry

Antoine DENARIÉ
Médecin des Hospices civils de Chambéry
(1860-1927)

Camille DENARIÉ

Introduction

La notion d'une stomatite survenant au cours du traitement par les novarsenobenzènes est de date relativement récente. Ce n'est qu'en 1922 que M. Clément-Simon, médecin de l'infirmerie de Saint-Lazare, présenta au premier Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française (Paris, Hôpital Saint-Louis) un cas de stomatite apparaissant comme dernière manifestation d'intolérance chez une malade qui avait reçu cinq injections de novarsenobenzol. La communication de M. Clément-Simon rencontra d'ailleurs un scepticisme à peu près général, le 914 étant considéré jusqu'alors comme agent thérapeutique de la symbiose fuso-spirillaire et non comme agent étiologique d'une entité morbide depuis longtemps attribuée à d'autres causes.

Mais depuis 1922, d'autres cas ont été publiés, dans lesquels la relation de cause à effet d'une stomatite apparaissant comme seule complication d'un traitement arsenical, ne permet plus de négliger l'hypothèse de M. Clément-Simon. Et, actuellement, la notion de stomatite fuso-spirillaire d'origine arsenicale ne fait plus de doute pour la plupart des syphiligraphes.

Neuf cas seulement en ont été publiés, à notre connaissance, jusqu'ici. Nous avons eu la bonne fortune d'en trouver une observation parmi les fiches du service de syphiligraphie des hôpitaux de Nantes, et notre Maître, M. le docteur Gustave Bureau, a bien voulu nous auto-

riser à nous en servir en nous conseillant d'étudier dans notre thèse les différents aspects morphologiques de cette stomatite, dont nous essaierons par ailleurs, de donner une pathogénie. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression respectueuse pour l'aide qu'il nous a apportée dans ce modeste travail.

Nous ne saurions oublier ici M. le docteur Yves Bureau assistant du service de dermatologie, qui nous a prodigué ses précieux conseils avec une bienveillante camaraderie dont nous lui serons toujours reconnaissants.

M. le docteur Milian a bien voulu nous autoriser à publier une observation de son service à l'hôpital Saint-Louis, encore inédite. Qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

Nos remerciements vont encore à M. le docteur Thorel, du Havre, qui a bien voulu nous communiquer une observation personnelle.

Et à M. le docteur Paul Landais, qui a été, au début de nos études médicales, notre premier interne, et dont l'amitié ne s'est pas démentie jusqu'à ce jour. Qu'il soit remercié particulièrement pour l'aide qu'il a su nous apporter dans l'élaboration de cette thèse.

Nous ne voulons pas essayer de tracer ici un historique de la stomatite fuso-spirillaire. Qu'il nous suffise seulement de rappeler qu'elle est connue et décrite depuis longtemps déjà. L'honneur de la première étude en revint à Van Swieten, qui en observa de nombreux cas dans l'armée de Marie-Thérèse d'Autriche. Successivement désignée sous le nom de *stomatite diphtérique* (Bretonneau), de *stomatite gangréneuse* (Taupin), de *stomatite ulcéro-membraneuse* (Rillet et Barthez), de *stomatite couenneuse, chancre aquatique de la bouche, scorbut de la bouche*, etc...; observée notamment dans l'armée (campagne d'Italie, Desgenettes, 1793; armée des Alpes-Maritimes, Larrey 1794; armée d'Espagne, Ozanam, 1810; légion de Vendée, Bretonneau, 1818), la stomatite ne connut d'individualité vraie qu'avec Bergeron, en 1859. Il décrivait une angine ulcéro-membraneuse, caractérisée par sa spécificité, sa contagiosité, son épidémicité.

Plus tard, Catelan (1877), Maget (1879) commencent à battre en brèche les idées de Bergeron; et ce n'est qu'en 1890 que Galippe invoque, le premier, l'influence des micro-organismes sur la production de la stomatite ulcéro-membraneuse, et démontre que la stomatite mercurielle, connue depuis longtemps déjà, n'est qu'une forme clinique de la maladie décrite par Bergeron.

Lebedinsky (à qui nous empruntons ces détails d'historique) démontra en 1898 la non-spécificité de la stomatite, et il faut arriver à la découverte de la symbiose fuso-spirillaire (Vincent 1898) pour voir se construire la pathogénie de la stomatite telle qu'on la conçoit actuellement, c'est-à-dire causée par des agents pathogènes multiples :

— soit les fuso-spirilles (Treponema Vincenti et bacillus hostilis);

— soit des microbes pyogènes (streptocoques, staphylocoques, etc...);

— soit des microbes banaux de la bouche (B. flavus, tétragène, leptothrix, b. colicommunis),

tous saprophytes qui n'agissent que sur un terrain préparé par les états cachectiques, les infections générales, l'avitaminose, et chez des individus dont la dentition est en mauvais état caractérisé, ou en voie d'évolution (dent de sagesse).

Connue depuis des temps reculés, puisque le mercure était employé empiriquement dès la fin du xv[e] siècle la stomatite mercurielle était extrêmement fréquente jadis et revêtait parfois des formes très graves, les « formes historiques » de Fournier. Elle est actuellement beaucoup plus rare, depuis qu'on a établi nettement d'une part l'influence de la symbiose fuso-spirillaire sur sa production et, d'autre part, le rôle favorisant joué par le mauvais hygiène des dents et de la bouche et que s'est répandu l'usage de faire soigner préventivement la cavité buccale des malades soumis au traitement hydrargirique.

Quand au bismuth, bien que sa toxicité ait été suspectée depuis longtemps lorsqu'on l'employait en applications locales sur des plaies, son emploi en thérapeutique antisyphilitique ne remonte qu'à 1921, date à laquelle Sazerac et Levaditi, reprenant les travaux de Sauton et Robert (1914) interrompus par la guerre, ont démontré l'action spirillicide et trypanosomicide de sels bismuthiques.

Peu toxique à doses nettement actives, le bismuth provoque néanmoins chez les malades prédisposés, une gingivo-stomatite d'allure exactement comparable à celle que donnent les sels mercuriels.

Ces stomatites « thérapeutiques » étant habituellement soignées par des applications locales ou des injections intra-veineuses d'arsenobenzènes, on conçoit l'étonnement avec lequel fut accueillie la communication de M. Clément-Simon, au Congrès de Dermatologie de 1922, lorsqu'il vint, avec MM. Poupardin et Chalet, affirmer l'existence d'une autre forme de stomatite, d'origine thérapeutique elle aussi, mais due à l'arsenic. Il s'agissait d'une malade ayant reçu cinq injections de 914, et qui présenta d'abord quelques phénomènes d'intolérance (céphalée, vomissements), puis des symptômes d'intoxication (éruption scarlatiniforme), enfin une stomatite bientôt compliquée de nécrose du maxillaire.

On conçoit aussi que, quelques mois plus tard, le 14 décembre 1922, lorsque M. Clément-Simon revenait sur la question à propos de deux cas d'intoxication par l'Eparseno présentés par M. Rabut à la Société de Dermatologie, M. Flandin (qui avait publié en 1910 avec Achard, le premier cas d'angine de Vincent traité par des applications locales de 606) lui répondit :

« Tous les états infectieux ou toxiques graves peuvent « s'accompagner à la période terminale, de symptômes « de stomatite plus ou moins accentuée. Ces stomatites « surajoutées ne sauraient être considérées comme d'ori- « gine médicamenteuse. On y trouve presque toujours, « entre autres germes, l'association fuso-spirillaire ; les « arsenobenzènes en influencent favorablement l'évolu- « tion.

« L'idée d'une stomatite due aux arsenobenzènes est « par conséquent surprenante. Pour admettre l'existence « d'une telle stomatite, il faudrait démontrer qu'elle se « développe isolément, sous l'influence des arsenoben-

« zènes, à la façon de la stomatite mercurielle ou de la « stomatite bismuthique. Jusqu'à présent, les faits signa- « lés ne paraissent pas rentrer dans ce cadre. »

Les années suivantes devaient apporter à la thèse de M. Clément-Simon la confirmation scientifique qu'exigeait M. Flandin. Des observations publiées en effet, de 1923 à 1929, plusieurs démontrent l'étiologie purement arsenicale de la stomatite, qu'elle soit accompagnée ou non d'autres phénomènes d'intolérance.

Quelles conclusions faut-il tirer de ces cas ? C'est ce que nous allons essayer de chercher.

Symptomatologie

La stomatite arsenicale ne présente pas, à vrai dire, un tableau symptomatique bien individualisé.

Les signes qui permettent d'en faire le diagnostic sont ceux de toutes les stomatites à fuso-spirilles, qu'elles soient d'origine purement infectieuse ou toxi-médicamenteuse. Nous n'avons donc pas à retracer ici les symptômes de l'affection en elle-même, mais nous voudrions insister sur quelques points qui, nous semble-t-il, lui sont particuliers.

La date d'apparition paraît en être assez variable, quant au début du traitement arsenical. Si dans le cas de M. Ernotte on l'a vue apparaître à la fin d'une 2e série complète de novarsénobenzol (chaque série étant de 5 grs 85) et une autre fois à la fin de la 1re série (cas de M. Widal et de Mme Bertrand Fontaine) —, les premiers symptômes se sont manifestés en général plus tôt — douze jours après la 5e injection (obs. VII), le lendemain de la 5e injection (obs. VIII) quatre jours après la 2e injection (obs. IX) cinq à six jours après la 4e injection (obs. X), enfin sitôt après la 2e injection (observation I).

Cette apparition n'est pas marquée, en général, par les prodrômes que décrivent les classiques : malaise, courbature, frissons, localement, sécheresse et chaleur de la bouche. La première phase, celle de la rougeur diffuse, la phase érythémateuse proprement dite ne se retrouve que

dans le cas de M. Ernotte (obs. IV) où le malade se plaignit à la fin de la 2e série de Novar, de brûlures au palais, à la langue et sur tout le rebord gingival, mais où le peu d'intensité des symptômes n'attira même pas l'attention du médecin traitant.

Les ulcérations débutent en général sur le bord libre de la gencive, qui est tuméfiée, hypertrophiée, saignante. Elles s'étendent en plaques oblongues, jaunâtres, légèrement saillantes, dont le fond est presque aussitôt marqué par un exsudat noirâtre. En même temps apparaissent d'autres ulcérations de même aspect sur la face interne des joues, spécialement au niveau du point de rencontre des deux arcades dentaires.

L'exagération de la salivation, la fétidité de l'haleine ne sont signalées que par MM. Milian et Fouquet (obs. X).

L'adénopathie cervicale, par contre, semble être de règle, de même que la gêne à la déglutition qu'on retrouve avec une intensité variable, selon les cas.

L'absence de trismus qu'avait d'ailleurs remarquée Bergeron dans son étude sur les stomatites ulcéro-membraneuses, permettrait de faire le diagnostic avec les accidents d'origine dentaire.

Enfin, les symptômes généraux sont d'intensité éminement variable et paraissent plutôt être en rapport avec les complications concommitantes (érythrodermie, albuminurie, lésions osseuses nécrotiques). Ils peuvent atteindre dans certains cas une gravité exceptionnelle.

Somme toute, on le voit, la morphologie de la stomatite arsenicale est extrêmement variable, on peut voir rangés sous ce nom, tous les stades de la stomatite ulcéro-membraneuse dont elle n'est qu'une forme clinique, depuis l'extrême bégnité d'une affection transitoire, jusqu'aux plus graves complications d'une grosse intoxication.

Diagnostic

C'est ce polymorphisme qui rendra parfois malaisé un diagnostic que la notion du traitement arsenical antérieur ou en cours suffirait,, semble-t-il, à établir à elle seule.

Il faudra éliminer d'abord la stomatite mercurielle caractérisée par la salivation abondante, la fétidité de l'haleine la coexistence d'une diarrhée profuse, parfois sanglante;

et la stomatite bismuthique (liséré gingival bleuâtre ou noirâtre débutant au niveau des incisives médianes inférieures — taches pigmentaires, sur la muqueuse jugale, sur la langue, anémie, polyurie).

La stomatite aphteuse se reconnaît aux vésiculettes opaques qui précèdent l'ulcération, laquelle est recouverte d'un enduit jaune gris très spécial.

Dans la diphtérie buccale, les fausses membranes arrachées montrent la muqueuse sous-jacente intacte ou légèrement ulcérée, mais jamais entamée.

Dans le noma, dans le scorbut de la bouche, il y a participation constante du tissu cellulaire.

Mais que faut-il penser de l'angine qu'on rencontre dans l'agranulocytose de Schlutz ? Cette angine ou plutôt cette stomatite, commence par un gonflement bucco-pharyngé qui fait place rapidement à des ulcérations creusantes, nécrotiques, recouvertes de productions pseudo-membraneuses intéressant en même temps que les genci-

ves, la face interne des joues et des lèvres, la base de la langue et l'isthme du pharynx. Ces symptômes sont accompagnés d'un trismus intense, d'un syndrôme extrêmement marqué d'infection; l'adénopathie manque presque toujours, signes distinctifs qui permettraient de ranger très loin de la stomatite arsenicale « l'angine agranulocytica » de Schlutz (caractérisée d'ailleurs par une formule hématologique très spéciale) si on ne classait pas tout près de cette affection à évolution rapide et maligne toute une série de cas intermédiaires entre la leucémie ou l'anémie plastique et l'agranulocytose vraie — cas dans lesquels les signes de stomatite se retrouvent très souvent et dont plusieurs ont été imputés à un traitement par les arsenobenzènes.

Aubertin a insisté particulièrement en 1926 sur ces cas d'anémies aplastiques hémorragiques, avec purpura et agranulocytose, caractérisés pour la plupart au premier plan par une angine de type nécrotique : cette angine, déjà notée par Gorke, par Widal et Mme Bertrand-Fontaine, est ulcéreuse et nécrotique; à l'examen, saigne au moindre contact et les recherches bactériologiques y montrent l'association fuso-spirillaire. Elle peut revêtir une intensité considérable.

Le malade présenté en 1928 par Mme Pouzin-Malègue à la Société Médicale des Hôpitaux, et chez qui le mal de gorge, la dysphagie furent les premiers symptômes, avait reçu antérieurement 6 gr. 30 de Rhodarsan intraveineux,

Est-ce à dire que les angines constatées au cours — ou au début — de ces états agranulocytaires soient toutes imputables à l'arsenic ? Nous ne le croyons pas, puisque chez plusieurs malades ayant présenté un syndrôme hématologique se rapprochant de celui de Schlutz, aucune angine, aucune stomatite ne s'est manifestée.

Par contre, le malade que présentaient, le 11 janvier 1929 à la Société Médicale des Hôpitaux, MM. André

Jacquelin, Célice et Langlois, avait fait une angine avec dysphagie; on constatait à l'examen une tuméfaction des gencives qui étaient recouvertes en avant d'une sanie hémorragique importante. Au niveau du pharynx, lésions ulcéreuses d'aspect sphacélique recouvertes de fausses membranes jaunâtres débordant sur le pilier antérieur, recouvrant les deux amygdales. Chez ce malade, les phénomènes nécrotiques prédominaient sur les phénomènes hémorragiques, mais on ne trouvait dans ses antécédents aucun traitement antispécifique, aucune injection d'arsénobenzène.

Il paraît donc qu'on puisse dire avec P.-E. Weill et M. Lamy : « Quelle que soit l'étiologie réelle de la ma-« ladie, il n'en semble pas moins certain qu'elle survient « volontiers après les injections de novarsenobenzol (1). « sans qu'on soit en droit d'en imputer aux composés « arsenicaux seuls l'entière responsabilité ».

C'est d'ailleurs cette distinction qui rendra souvent très embarrassante au début d'un syndrôme de Schultz, la différenciation de « l'angina agranulocytica » d'avec la stomatite arsenicale.

(1) Monde médical, 15 mars 1929.

Essai de Pathogénie

Peut-on faire de la stomatite survenant au cours d'un traitement arsenical, une manifestation d'intolérance, d'intoxication par les novarsenozenzènes ?

Les auteurs classiques signalent comme exceptionnelles les lésions buccales ou gingivales dans l'empoisonnement par l'arsenic — qu'il s'agisse des formes aiguës, criminelles ou des formes chroniques, d'ordre professionnel ou thérapeutique.

Ogier, dans son traité de Toxicologie, dit que : « divers « organes présentent des lésions inflammatoires très ma- « nifestes. Elles sont parfois observées, mais rarement, « sur les gencives, le voile du palais, le pharynx, l'œso- « phage, qui sont rouges ou tuméfiés, ou présentent des « taches grisâtres ».

Balthazard va jusqu'à affirmer « même quand le poi- « son a été ingéré, il n'existe pas de lésions de la bouche, « du pharynx, de l'œsophage ».

Par contre, Vibert, à l'article « Arsenic » de son traité de Toxicologie, dit : « On a observé des pharyngites, des amygdalites érythémateuses, et aussi une gingivite qui se manifesterait par un liseré rouge et ulcéré autour des dents et par la fétidité de l'haleine». Il ajoute d'ailleurs : « L'action irritante de l'arsenic ne joue qu'un rôle très « secondaire dans le mécanisme de l'intoxication..., l'ar- « senic, comme le phosphore, trouble profondément la

« nutrition interne des tissus. Ce trouble se manifeste « notamment par des altérations histologiques des divers « viscères. Ces lésions tiennent sous leur dépendance « beaucoup des symptômes de l'intoxication. »

Et, dans le traité de toxicologie d'un auteur allemand, Lewin, nous trouvons une explication de ces phénomènes : « L'élimination de l'arsenic »... dit-il « s'effectue « principalement par les glandes de l'estomac et de l'in- « testin, où les échanges organiques sont les plus actifs. « Ainsi, la muqueuse gastro-intestinale est-elle toujours « une voie d'élimination de l'arsenic. L'épitaxis arsenical « d'Imbert-Goubeyre fait partie de ces manifestations. « ainsi que la gingivité et les ulcérations et éruptions vé- « siculeuses, de la bouche et de la langue. »

A vrai dire, ces descriptions sont peu détaillées et leur brièveté semble nous prouver la rareté des lésions gingivales ou buccales dues à l'intoxication arsenicale. Ce manque de renseignements apparaît encore plus curieux, lorsqu'on songe que pendant des siècles l'empoisonnement par l'arsenic a été le cas le plus fréquent des morts criminelles et que ses symptômes en avaient été étudiés d'une façon très approfondie par nos ancêtres.

Il semble donc manifeste que si l'action des sels arsenicaux sur la muqueuse buccale est connue et signalée par les auteurs, elle reste une rareté exceptionnelle.

Comment se fait-il que depuis moins de dix ans, plusieurs observations de stomatite aient été publiées au cours de traitements novarsenobenzoliques.

Serait-ce donc une propriété toxique que posséderaient, à un degré plus élevé, les composés organiques de l'arsenic ? Nous avons cherché des antécédents dans la littérature médicale, mais en vain.

René Baudais, qui a étudié en 1914 les dossiers de nombreux malades traités à Rennes dans le service du profes-

seur Bodin, et dont la statistique porte sur 2.743 injections intra-veineuses, ne signale aucune stomatite.

M. Gastou présentait en 1920, à la Société de Médecine de Paris (séance du 9 avril) un rapport très documenté dans lequel il étudiait successivement les arsenobenzols utilisés, les accidents qu'ils provoquent, leur fréquence et leur gravité, leurs causes et leur pathogénie, etc., etc... Dans aucun cas, il ne signale la stomatite parmi les accidents observés.

Ne serait-ce pas alors à un facteur autre que l'arsenic, dans ces corps si complexes que sont les novarsenobensols, qu'on devrait imputer ces accidents mal connus ? Nous trouvons à ce sujet dans la « Toxicologie chimique » de Barthe la note suivante : « Mouneyrat a établi « en ce qui concerne les dérivés organiques arsenicaux « qu'il n'y a aucun rapport entre la toxicité de ces corps « et leur teneur arsenicale. La toxicité tient plutôt à la présence de divers groupements fonctionnels. »

Et Férond avait remarqué que si on remplaçait le 914 par le 606 ou l'Eparseno chez les malades qui avaient présenté du purpura au cours ou à la suite d'un traitement antérieur, on évitait chez ces malades la réapparition de ces phénomènes toxiques.

Sur quoi Aubertin se basait en 1926 pour dire que les accidents d'ordre hématologique « ne sont pas causés par l'arsenic lui-même ni par le groupe sulfitique, mais par le groupe benzol », parce qu'il a remarqué, ajoutait-il, une similitude « frappante entre les accidents du benzol « et ceux du novarsenobenzol ».

Nous avons cherché si une similitude semblable existait quant à l'accident qui nous intéresse. Nous ne l'avons trouvé signalé ni à propos du benzol, ni à propos d'aucun des corps de la série benzolique. Il nous paraît donc impossible d'accepter cette hypothèse et devant l'absence

d'antécédents, nous devons avouer notre ignorance quant à l'origine toxique de la stomatite arsenicale.

Elle existe cependant, nous en avons la preuve indubitable dans les observations de W. Heyn, qui relate l'histoire de deux malades traités au Salvarsan intra-veineux qui présentèrent l'un, après la 7e injection, l'autre après la 10e, une intoxication complète, dermatite, exfoliatrice généralisée ou érythème scarlatiniforme hémorragique, cas graves tous les deux qui se terminèrent par la mort, et chez qui on retrouve des lésions de stomatite accentuée.

M. Clément-Simon qui rappelait ces deux cas à propos de l'observation publiée par lui au Congrès de Dermatologie de 1922, faisait de la stomatite une affection grave, qu'il faut prévenir. Il faisait remarquer que la prophylaxie en était d'autant plus aisée que souvent elle suivait les phénomènes prémonitoires d'intolérance : céphalée, vomissements, fièvre, éruption.

Mais dans les observations ultérieures, nous ne retrouvons pas cet assemblage de symptômes d'intoxication, cette concordance avec d'autres signes d'intolérance, digestifs, cutanés, etc... Force nous est donc de chercher ailleurs une autre pathogénie de la stomatite arsenicale.

Et nous devons nous rallier aussitôt à l'opinion de M. Barbier qui, à propos du malade présenté par lui à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie en 1928 disait :

Evolution rapide et bénigne;

Seule manifestation d'intolérance.

Est-ce une intoxication comme pour le mercure, le bismuth ?

Ne doit-on pas plutôt invoquer le mécanisme du biotropisme de Milian ? phénomène analogue à l'herpès, au zona, à l'érythème du 9e jour signalés au cours du traitement arsenical.

Qu'est-ce donc que le Biotropisme ?

« Il existe des cas nombreux, dit M. Milian, au début de l'ouvrage remarquable qu'il a publié sur cette question, où « l'introduction de substances chimiques « dans l'organisme, au lieu de tuer les parasites en « activent la vitalité et la virulence, c'est-à-dire, pour em- « ployer notre terminologie, sont bioparasitotropes et « non nécroparasitotropes, en particulier lorsque le mé- « dicament est employé à doses insuffisantes... Au cours « des diverses cures médicamenteuses (antigoutteuses, « antirhumatismales, antidiphtériques, ou de toute autre « maladie), on voit survenir fréquemment des accidents « variés, à l'occasion de l'administration du médicament « spécifique de cette maladie. Or, comme les accidents « n'ont aucun rapport connu avec la maladie initiale et « qu'ils surviennent à l'occasion de l'administration du « médicament classiquement, on les dit toxiques. En « réalité, ils sont souvent biotropiques, c'est-à-dire éveil- « lent la virulence d'un microbisme latent de l'organisme « et sont bien différents d'un accident toxique. C'est là « une des faces du biotropisme qui se révèle comme un « phénomène très général et extrêmement répandu dans « la nature ».

Cette théorie du biotropisme avait été envisagée dès 1920 par divers auteurs, en particulier par M. Brodier, puis par MM. Chevalier et Paillard. Mais c'est indiscutablement à M. Milian que revient l'honneur d'avoir, dans ces dernières années, poussé à fond l'étude de ces phénomènes dont il recherchait depuis longtemps l'explication.

Il a remarqué que, très souvent, l'administration thérapeutique d'une substance chimique active provoquait la reviviscence de maladies antérieures, soit guéries complètement, soit en voie de guérison, au moment où était

institué le traitement dirigé contre d'autres phénomènes morbides tout à fait différents des premiers. La relation de cause à effet entre les deux faits : introduction dans l'organisme d'une substance thérapeutique, d'une part, et d'autre part, la réapparition du syndrôme pathologique antérieur est mise en évidence de façon indubitable dans tous les cas où la substance biotropique est, par exemple, le novarsenobenzol, puisque chaque injection de 914 provoque (chez un malade de M. Milian) une éruption de furoncles — l'apparition d'une nouvelle plaque érysipélateuse chez un autre. On ne peut vraiment parler de coïncidence, lorsque les mêmes causes provoquent toujours les mêmes effets, chez un même individu.

Hâtons-nous d'ailleurs d'ajouter que ces effets se manifestent au fur et à mesure avec une intensité diminuée jusqu'à ce qu'ils disparaissent totalement.

Pour les mêmes raisons, la pénétration dans l'organisme d'une substance biotropique employée comme médicament, réveille la virulence de germes qui existaient chez un individu à l'état de saprophytes et qui, de ce fait, deviennent pathogènes. Par là, M. Milian explique l'extrêmes variétés des érythèmes arsenicaux qui, surtout ceux qui se manifestent au début ou au milieu d'un traitement novarsenobenzolique, apparaissent avec une morphologie extrêmement diverse : scarlatiniforme, morbiliforme, ortie, maculeux, purpurique, exfoliant, rubéoliforme, etc... Quelques-unes de ces éruptions sont d'ailleurs de véritables cas de pathologie expérimentale, si l'on peut dire, puisque, une malade atteinte d'éruption morbiliforme biotropique put contagionner plusieurs nourrissons du service hospitalier où elle se trouvait, et que ces enfants firent de véritables rougeoles caractérisées.

L'exaltation de virulence des germes saprophytes par le médicament biotropique nous semble expliquer un bon nombre des cas de stomatite arsenicale connus jusqu'ici.

Nous avons dit, en effet, en étudiant la stomatite elle-même, qu'elle était due, bactériologiquement à la flore habituelle de la cavité buccale, fuso-spirilles, leptothrix, b. coli communis, b. flavus, tétragène, etc... Ces micro-organismes vivent normalement en abondance dans les bouches mal entretenues sans y causer de dommage appréciable. Ce sont, en somme, des saprophytes.

Mais que survienne le choc d'une substance biotropique, le novarsenobenzol chez nos malades (chez d'autres ce sera le mercure, le bismuth...) les microorganismes jusque là inoffensifs vont voir leur virulence s'exalter sous l'influence du médicament injecté, vont devenir pathogènes et donneront lieu à des lésions plus ou moins étendues, plus ou moins intenses, des gencives, de la langue, de la muqueuse jugale, etc...

Le fait nous paraît évident, démontré par les observations V et VIII où le traitement arsenical ayant été repris après atténuation des symptômes alarmants, la stomatite n'a pas réapparu, donc où le rôle de l'intoxication ne peut être admis.

Il nous paraît bien plus évident encore dans le cas publié par M. Milian (Obs. IX) où la continuation du traitement arsenicale, continuation prudente, mais résolument progressive, a provoqué la disparition des phénomènes de stomatite, et dans notre observation personnelle, où, après la cinquième injection, de 0 gr. 75 cependant, le liseré rouge et l'énanthème buccal que présentaient la malade, nous ont semblé subir une atténuation d'intensité notable.

Observations

Observation I (*Personnelle*). — Mme Elise D..., ménagère, 57 ans, entre dans le service de dermatologie de l'Hôtel-Dieu de Nantes le 2 octobre 1928, pour un ulcère à la jambe droite. L'examen du sang donne à cette date les résultats suivants :

Wassermann : — — — —.
Baner-Hecht : — — — —.
Jacobsthal : — — — —.
Meinicke : + + + +.
Verues : 8.

On institue un traitement au Rhodarsan ; après la 2e injection (0 gr. 30), la malade se plaint de sécheresse de la bouche, de sensation de chaleur. La cavité buccale est, dans son ensemble, le siège d'une rougeur intense, avec gonflement des gencives sans gingivorrhagie. Peu après apparaissent des ulcérations ovoïdes, noirâtres, de la taille d'un pois, sur la face interne des gencives, accompagnées d'une adénopathie sous-maxillaire peu marquée. L'état général n'est pas touché; il n'y a pas d'élévation de température, la salivation n'est pas exagérée; il existe une gêne nette à la déglutition.

Tout rentre dans l'ordre au bout de cinq à six jours après cessation du traitement arsénical. Quelques temps après (janvier 1929), trois nouvelles injections de rhodarsan (0.15, 0.30, 0.45) provoquent une nouvelle poussée de stomatite; on arrête définitivement le novarsénobenzol, la bouche reprend son aspect habituel.

La malade, frappée par cet accident léger, sort de l'hôpital et ne vient plus se faire soigner durant plusieurs mois. On la revoit à nouveau en janvier 1930, toujours pour ulcère variqueux et on lui recommence un traitement au novarsénobenzol : 0 gr. 15 le 7 janvier, 0 gr. 30 le 9, 0 gr. 45 le 14, 0 gr. 60 le 18, 0 gr. 75 le 21 janvier.

La malade accuse à nouveau, après la 3e piqûre (0.45), une sensation de sécheresse et de brûlure dans la bouche, sensation qui apparaît deux ou trois heures après qu'on ait poussé l'injection intraveineuse, et qui dure de 36 à 48 heures environ. Après la 4e injection (0.60) on remarque que la gencive inférieure (la seule qui soit encore munie de dents) est œdématiée et recouverte d'un enduit diphtéroïde qui tapisse le collet des dents. Toute la cavité buccale est rouge, chaude, mais non vraiment douloureuse; à ce moment apparaît au niveau des deux incisives médianes un liseré rouge vif tranchant nettement sur la teinte du reste de la muqueuse et qui ne tarde pas à s'étendre à toute la gencive inférieure. Pas d'hypersalivation. Aucune fétidité de l'haleine. Pas d'adénopathie. La 5e injection (0 gr. 75) ne provoque aucune aggravation, les phénomènes d'inflammation semblent diminuer d'intensité.

M. le docteur B. Ballet, professeur suppléant de bactériologie, a bien voulu examiner la flore buccale de cette malade. Voici les résultats de ses recherches :

Examen direct après coloration par la méthode de Gram, de l'enduit diphtéroïde qui tapisse le collet des dents du bas : pas de bacilles fusiformes, pas de spirilles.

Amas complexe de germes, parmi lesquels on rencontre de nombreux leptothrix.

Observation II (*Résumée*). — *Communication faite le 8 juin 1922 au 1er Congrès des Dermatologistes de langue française, par MM. Clément-Simon, Pourpardin et Chalet.*

Femme de 30 ans, hospitalisée à l'infirmerie de Saint-Lazare le 21 avril, traitée pour syphilis depuis 1913 par des injections d'huile grise et d'arsénobenzol; n'a suivi aucun traitement depuis trois ans.

Mise au traitement par le 914 ; les deux premières injections (0 gr. 15, 0 gr. 30) sont bien supportées; pas d'albumine dans les urines. Après la 3e (0 gr. 45), malaises, céphalée, vomissements, éruption érythémateuse fugace; 4e injection (0 gr. 45) huit jours après sans incident; huit jours encore après la 5e injection (0 gr. 45) est suivie de diarrhée, étourdissement, éruption, légère élévation thermique à 38°2, qui ne tarde pas à monter à 40°6, malgré la cessation de tout traitement. Eruption scarlatiniforme.

Le 30 mai, soit 12 jours après la 5e injection, début d'une gingivite des rebords alvéolaires des deux mâchoires, avec sphacèle : lésions qui s'étendent à la muqueuse palatine, escarre, douleurs vives, trismus, adénopathie peu marquée, œdème du visage.

Le 9 juin, diarrhée, douleurs gastriques.

Le 18 juin, chute de l'escarre qui laisse une large perforation du palais osseux. Les dents s'ébranlent. La muqueuse palatine se détergeant complètement, laisse voir une 2e perforation en avant du maxillaire supérieur. Les phénomènes s'atténuent.

Complications pulmonaires. Mort le 8 juillet.

Observations III et IV, *de W. Heyn, in Deutsche Medizinsche Wochenshrift*, 1922, *p.* 767, *rapportées par Clément-Simon à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie le* 11 *janvier* 1923.

1. Homme de 48 ans. Chancre syphilitique traité par le Salvarsan intraveineux : 7 injections de 0 gr. 02 à 0 gr. 04, en tout 2 grammes. Dès le début du traitement, 39°. Quinze jours après, dermatite exfoliatrice généralisée pure. Tuméfaction et rougeur de la muqueuse buccale, principalement des gencives. Dents défectueuses, haleine fétide. Mort de pneumonie.

2. Homme de 22 ans. Wassermann positif. Reçoit en trois semaines 11 injections de 0 gr. 02 de Salvarsan sulfoxylaté. Après la 10e, exanthème. Après la 11e, forte fièvre. Erythème presque généralisé, scarlatiniforme, hémorragique aux jambes.

La muqueuse de la cavité buccale, notamment le dos de la langue et la face interne des joues et des lèvres, présentait sur une base rouge et tuméfiée, des vésicules et des érosions serrées grandes comme des têtes d'épingle, et des hémorragies pétiformes : 0 = 39°5. Mort.

Observation V (*Résumée*). *Communication de M. Ernotte, présentée par M. Hudelo à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie* (séance du 11 décembre 1924).

Homme de 34 ans. Chancre en 1921. Début du traitement en 1924, lors d'une dilatation de l'aorte, avec laryngite chronique. La bouche est en parfait état.

1re *série*. — Du 16 février au 24 avril 1924, 5 gr. 70 de néo; repos de 4 semaines.

2e *série*. — Du 10 mai au 5 juillet 1924, 5 gr. 85 de néo; aucune intolérance; urines normales. A la fin de cette deuxième cure, le malade se plaint de douleurs ou mieux de brûlures au palais, à la langue et sur tout le rebord gingival. Effectivement la cavité buccale semble être congestionnée et chaude. On n'y porte guère attention. A la fin du repos de

5 semaines, le malade ne se plaint plus de la bouche, qui est normale.

5 *août.* — 0 gr. 30 de néo. Une heure après l'injection, le malade ressent à nouveau cette gêne dans la bouche qui augmente toute la semaine, et surtout après la deuxième injection (0 gr. 45). Aucune intolérance ne se manifestant, on n'accepte pas l'origine arsenicale de cette stomatite.

Le 18 *août*, 4e injection (0 gr. 60). — A ce moment, la muqueuse de la cavité buccale est tuméfiée et recouverte de vésicules : les unes fermées, petites têtes d'épingle, les autres ouvertes laissant place à une ulcération pas très profonde et recouverte d'un enduit purulent, presque diphtéroïde. Lavages à l'eau oxygénée, injection de 0 gr. 60 de 914 suivie d'une crise nitritoïde intense que jugule une injection d'adrénaline.

23 *août.* — Facies intoxiqué, bouche purulente, selles purulentes, vomissements purulents, bronchite; on veut continuer le 914 à doses minimes (0 gr. 45). Nouvelle crise nitritoïde.

Quelques semaines après, le traitement arsenical ayant été arrêté, le malade est guéri. On reprend un traitement avec du néo-trepol, la stomatite ne se reproduit pas.

Observation VI (*Résumée*). *Communication de F. Widal et Mme Bertrand-Fontaine à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 11 juin 1926.*

Malade soigné en 1919 et 1920 pour syphilis. En 1924, reprise du traitement à l'hôpital Boucicaut; il reçoit une série d'intraveineuses de 914 par injections hebdomadaires allant de 0 gr. 15 à 0 gr. 90. Après la dernière injection (31 octobre 1924), anémie plastique grave associée à un syndrôme purpurique. Le 13 novembre on constate en outre une angine à type nécrotique. Les deux amygdales, surtout la gauche, sont recouvertes d'un enduit sphacélique et putride; ces ulcérations

saignent au moindre contact. L'examen bactériologique montre la présence de fuso-spirilles et de nombreux cocci. Angine accompagnée d'adénopathie sous-maxillaire et carotidienne bilatérale douloureuse. Etat général très touché. Température à 38°. Pouls à 100.

L'angine s'améliore assez vite et les ulcérations amygdaliennes sont cicatricées à la fin du mois de novembre.

Traité par des transfusions de sang, le malade guérit.

Observation VII (*Résumée*). *Communication de MM. Clément-Simon et J. Bralez à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie, séance du* 12 *janvier* 1928.

Malade chez qui on commence le 1er septembre 1927 un traitement par le novarsénobenzol; aucun incident jusqu'à la 5e injection (0 gr. 60); deux jours après celle-ci, douleurs gingivales; saveur désagréable à tout ce qu'elle absorbe. Le 10 octobre on constate :

Gencives tuméfiées, violacées, avec desquamation blanchâtre à leur base, du côté gingivo-labial, notamment au niveau des incisives supérieures et inférieures. Lésions diminuant d'importance à mesure qu'on se rapproche des molaires et disparaissant complètement au niveau de la dernière molaire, supérieure et inférieure.

Douleur à la pression nette, mais ne fait pas sourdre de pus entre la gencive et la dent. Face interne des joues indemne. Dentition mauvaise, carie atteignant surtout les incisives médianes et latérales. Langue saburrale, pas de salivation abondante. Douleur à la déglutition; toute la gorge est rouge; les piliers et la luette sont rouges, sans gonflement apparent des amygdales. Légère adénopathie a l'angle du maxillaire inférieur.

Etat général bon. Un peu de diarrhée. Inappétence. Tempé-

rature 37°5, 38°. Albumine dans les urines; pas d'œdème des membres inférieurs; pas d'éruption.

Suspension de tout traitement arsenical; amélioration locale notable; l'albuminurie disparaît; oligurie et diarrhée; le 21 octobre persiste seule une tuméfaction légère des gencives.

Le 5 novembre, reprise du traitement par 0 gr. 20; légère tuméfaction des gencives le lendemain, albuminurie passagère.

On abandonne définitivement l'arsenic pour le bismuth; excellent état de la muqueuse buccale.

Observation VIII (*Résumée*). *Communication de M. Georges Barbier, de Marseille, à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie, séance du 19 avril 1928.*

Malade de 40 ans. Syphilis secondaire. Wassermann positif.

Après la première injection de novarsénobenzol (0 gr. 15), vomissement et élévation thermique à 39°. Reçoit sans incident 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60. Dans la nuit qui suit l'injection de 0 gr. 75, douleurs violentes au niveau de la cavité bucco-pharyngée prédominant aux gencives; malaises, frissons, 40°.

A l'examen : rougeur étendue à toute la muqueuse, plus accusée au niveau des gencives supérieures et inférieures, qui sont rouge sombre, extrêmement tuméfiées, douloureuses à la pression. Déglutition douloureuse. Voile du palais et paroi postérieure du pharynx congestionnés. Haleine forte. Pas d'exagération de la salivation. L'état général n'est pas atteint; céphalée; douleur à la déglutition des liquides; aucune éruption cutanée. Température : 39°, 39°5.

Les jours suivants, enduit pultacé blanc grisâtre, peu adhérent, au-dessous duquel il n'y a pas d'ulcération.

Le gonflement et la douleur à la pression, persistent. A

partir du 5e jour, amélioration, la tuméfaction douloureuse des gencives persistant encore une semaine.

Ni troubles gastro-intestiaux, ni éruption, ni albuminurie. Reprise du traitement 17 jours après par l'acétylarsan, parfaitement supporté.

La dentition du malade était assez bonne, mais mal entretenue.

Observation IX (*Résumée*). *G. Milian : « Un cas de stomatite arsenicale », in Revue française de Dermatologie et Syphiligraphie, juillet-août* 1929.

Femme de 17 ans. Syphilides pigmentaires généralisées. Le 11 mars, 0 gr. 30 de novarsénobenzol. Le 16 mars, 0 gr. 45. Le 20 mars, se plaint de douleurs dans la mâchoire; on constate un décollement de la gencive autour de la dernière molaire droite inférieure; gencive gonflée, douloureuse, saignante, un peu ulcérée sur son bord libre; la grosse molaire est cariée et l'infection se propage jusqu'aux petites molaires de ce côté; amygdales grosses, saignantes, rouges, un peu enflammées, se joignant presque sur la ligne médiane : engorgement ganglionnaire; nouvelle injection de 914 (0 gr. 45); lavage à l'eau boriquée.

Le traitement est continué sans aucun autre incident : 0 gr. 45 le 26 mars; 0 gr. 60 le 31 mars; 0 gr. 75 le 15 avril; 0 gr. 90 les 10 avril, 16 avril, 21 avril.

Observation X. — *G. Milian et Jean Fouquet : « Stomatite arsenicale », in Revue française de Dermatologie et Syphiligraphie, 14 novembre* 1929.

Homme de 20 ans. Syphilides palmaires; mis au traitement novarsenical : 0 gr. 30 le 3 octobre, 0 gr. 45 le 8; 0 gr. 60 le 12.

Fièvre intense. 0 gr. 60 le 17 octobre avec XV gouttes d'adrénaline per os; quatre heures après, mouvement fébrile avec nausées, vomissements sans céphalée, sans prurit; courbature marquée dans la suite.

Cinq à six jours après, stomatite (à noter que le malade présentait une très mauvaise dentition). Le début n'est marqué que par une exacerbation des douleurs habituelles. En quatre ou cinq jours aggravation telle qu'on amène le malade à l'hôpital. Troubles fonctionnels intenses. Parole difficile, voix nasonnée, déglutition difficile, salivation intense, haleine fétide; quatre petites pustulettes sur la cloison nasale. Langue saburale, recouverte d'un enduit noirâtre épais, humide par place. Sur la pointe de la langue, ulcération à fonds lisse, diphtéroïde, de la taille d'une pièce de cinquante centimes.

Sur le voile du palais, vésicules herpétiformes abandontes, voisinant avec quelques petites ulcérations. Amygdales tuméfiées recouvertes d'un enduit diphtéroïde; gencives tuméfiées rouges. Le bord libre est couvert d'un enduit purulent; les dents recouvertes de tartre et de pus. Lésions prédominant autour des molaires supérieures gauches, les deux P. G. M. sont cariées; là, le bord de la gencive est franchement ulcéré et sur la face palatine l'ulcération (3 à 4 cm. sur 1 cm. 5) déborde sur le voile. Le fond de l'ulcération est purulent, sanieux avec débris noirâtres.

Examen microbiologique : fuso-spirilles associés à une flore où se retrouve le streptocoque. Etat général peu touché : 38°5; pouls, 85; urines : légère albuminurie au début.

La stomatite rétrocède avec de grands lavages de la bouche et des attouchements à l'acide chromique au 1/20. En 10 jours la guérison est presque complète.

Observation XI (*Inédite*). *Due à la bienveillance de M. le docteur Thorel, du Havre.*

Femme de 27 ans, en très bonne santé apparente qui, au cours d'un traitement par le 914, fit, vers la quatrième injection (0 gr. 60), une érythrodermie intense qui débuta par une stomatite rouge et très douloureuse. Toute la muqueuse buccale était le siège d'un érythème intense. L'éruption guérit en commençant par la bouche.

Observation XII. *Due à la bienveillance de M. le docteur G. Milian, médecin de l'Hôpital Saint-Louis (inédite).*

Stomatite arsenicale avec nécrose lamellaire du maxillaire au cours d'une érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Le nommé J... (Robert), employé, âgé de 31 ans, entre le 15 novembre 1929 à l'hôpital Saint-Louis, salle Saint-Louis, n° 42, pour une éruption généralisée ayant débutée le 14 octobre et pour laquelle il a été soigné 15 jours en ville par son médecin.

Il s'agit d'une érythrodermie vésiculo-œdémateuse généralisée qui, à l'entrée du malade à l'hôpital, est déjà en voie de rétrocession. La rougeur est un peu cuivrée, la vésiculation est minime; il y a surtout une desquamation intense par larges lambeaux, surtout à la paume des mains et à la plante des pieds. Lorsque le malade est entré à l'hôpital, l'œdème était peu accentué; il pesait encore 58 kil. 500, alors que tous les jours suivants, sous l'influence de la théobromine, il tomba rapidement à 55 kilogrammes en même temps que l'état général s'améliorait. La température était minime, oscillant entre 37°5 et 38°. Il n'y a ni albumine, ni sucre dans les urines. Cinq jours après que la théobromine fut administrée, la diurèse s'établit jusqu'au chiffre de 3 litres par jour. Le malade resta à l'hôpital près de deux mois et sortit entière-

ment guéri de son érythrodermie avec quelques petits reliquats infectieux cutanés tels que des furoncles.

La tension artérielle était 11-6 au Vagnez.

Ce patient était venu consulter à la polyclinique du service le 10 septembre 1929 pour une alopécie en clairière qui datait d'un mois; on ne trouvait pas la trace du chancre syphilitique, mais la réaction de Wassermann était fortement positive et le malade reçut successivement une série d'injections intraveineuses de 914 aux doses suivantes : 0.30, 0.45, 0.60, 0.65, 0,75, la dernière pratiquée le 7 octobre 1929.

A son entrée à l'hôpital, comme d'ailleurs à sa sortie, la réaction de Wassermann était négative; mais ce qu'il y a de plus intéressant au cours de l'évolution de cette érythrodermie, ce sont les phénomènes buccaux qui se développèrent chez ce patient et auxquels nous n'avions pas prêté d'abord une attention très grande.

Le patient, en effet, durant son séjour à l'hôpital, ne s'est pour ainsi dire pas plaint de ses gencives; il avait seulement constaté un certain degré d'œdème gengivo-lingual, un état blanchâtre de la langue, rappelant la lencoplasie, mais qui disparut entièrement dans la suite. C'est seulement vers la fin de son séjour que cet homme attira notre attention sur l'ulcération en demi-lune qui existait à la mâchoire inférieure, à la hauteur des incisives et des canines, ulcération qui découvrait complètement ou presque entièrement trois des incisives médianes, et le collet de l'incisive restante et de deux canines du voisinage. Cette ulcération se montra d'une couleur verdâtre à peu près pendant toute son évolution et elle persista après la sortie du malade de l'hôpital sous la forme d'une véritable perte de substance. Au cours de cette stomatite, le malade extirpa de ses mâchoires trois séquestres de 2 à 3 centimètres de long sur 1 centimètre de hauteur, lamellaires et très irréguliers de forme, que le patient extirpa de ses gencives en les cueillant avec ses doigts. Le plus grand des

sequestres venait précisément du maxillaire inférieur, région médiane, à la hauteur des incisives découvertes, véritable lamelle osseuse, portion de la table externe de l'os, échappée du bord libre de la mâchoire, à tel point complète que sur son bord supérieur on voyait les arcades qui limitent le bord libre du maxillaire.

C'est donc là un nouvel exemple de stomatite arsenicale, mais qui, ici, s'accompagne de nécrose du maxillaire.

Conclusions

1. L'existence d'une stomatite survenant au cours et par le fait d'un traitement par injections intraveineuses de novarsénobenzènes — signalée pour la première fois par M. Clément-Simon en 1922 — ne peut plus être mise en doute aujourd'hui.

2. Elle paraît néanmoins être une complication rare du traitement arsenical, étant donné le petit nombre de cas publiés, à notre connaissance du moins, jusqu'ici.

3. C'est une stomatite banale, à fuso-spirilles ou à microbes banaux de la bouche, dont la symptomatologie ne nous semble présenter rien de particulier.

4. Comme la plupart des stomatites toxiques ou infectieuses, elle se présente avec une morphologie extrêmement variable pouvant affecter toutes les formes d'intensité, d'étendue, de gravité.

5. Elle peut être attribuée quelquefois à une véritable intoxication, l'arsenic s'éliminant de préférence par les muqueuses du tube digestif.

6. Elle nous paraît être le plus souvent un phénomène biotropique.

Vu, le Doyen : ROGER.

Vu, le Président : GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

Bibliographie

Ch. Aubertin. — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arsénobenzolique. — *Le Monde Médical*, 15 novembre 1926.

P. Baize et Yves Boquien. — L'agranulocytose. — *Gaz. des Hôp.*, 5 janvier 1929.

René Baudais. — Contribution à l'étude des réactions et accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzol, d'après 2.743 injections. — Thèse Paris, 1914.

Balthazard. — Précis de Médecine légale, 1928.

Georges Barbier. — Bull. de la Soc. de Dermato et Syphiligr., avril 1928.

Barthe. — Toxicologie chimique, 1918.

— Bull. de la Soc. de Dermato et Syphiligr., décembre 1928.

— Compte rendu du premier Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de la langue française. — Paris, 1922.

Ernotte. — Bull. de la Soc. de Dermato et Syphiligr., décembre 1924.

Jacquelin, Célice. Langlois. — Communication à la Soc. médic. des Hôp., 11 janvier 1929.

H. Jausion, A. Pecker, F. Meersseman. — Infections biotropiques et associations morbides. — *Presse Médiacle*, 3 décembre 1927.

H. JAUSION. — Les spirochétoses. — *Paris Médical*, 13 octobre, 10 novembre 1928.

LEBEDINSKY. — La stomatite ulcéro-membraneuse et l'angine de Vincent dans l'armée. — *Le Dentiste Militaire*, novembre 1929.

LEWIN. — Traité de toxicologie (traduit par Pouchet), 1903.

LORTAT-JACOB et Yves BUREAU. — Bull. de la Soc. de Dermato et Syphiligr., 6 mai 1929.

G. MILIAN. — Revue française de Syphiligr. et Dermato, juillet-août 1929.

G. MILIAN et Jean FOUQUET. — Revue française de Syphiligr. et Dermato, novembre 1929.

G. MILIAN. — « Le biotropisme ». — Masson, 1929.

OGIER. — Traité de toxicologie.

OGIER et KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique, 1924.

POUZIN-MALÈGUE (Mme). — Un cas d'agranulocytose post-arsénobenzolique. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpit., 21 décembre 1928.

A. SEZARY. — *Progrès Méd.*, 17 décembre 1926.

CLÉMENT-SIMON. — Bull. de la Soc. de Dermato et Syphiligr., janvier 1928.

CLÉMENT-SIMON et BRALEZ. — Bull. de la Soc. de Dermato et Syphiligr., janvier 1928.

VIBERT. — Traité de toxicologie, 1915.

M. VIGUERIE. — Les ulcérations du pharynx et leur diagnostic *Journ. de Médec. et Chir. prat.*, 25 décembre 1929.

F. WIDAL et Mme BERTRAND-FONTAINE. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpit., juin 1926.

IMP. COMMERCIALE PERRETIE, LIMOGES